

血清肿瘤标志物改善甲状腺癌管理

吴毅

甲状腺癌是常见的头颈部恶性肿瘤和内分泌恶性肿瘤,起病隐匿,常以无痛性甲状腺结节为最初临床表现。常见的甲状腺癌可分为分化型甲状腺癌(DTC)、未分化型甲状腺癌、甲状腺髓样癌(MTC)等。近年来,甲状腺癌已成为我国发病率快速上升的最常见恶性肿瘤之一,根据中国 2013 年肿瘤登记年报,甲状腺癌已经占到女性发病前十恶性肿瘤的第八位。

随着生物技术的发展,已发现不少与甲状腺癌发生、发展、转归相关的肿瘤标志物,如甲状腺球蛋白(Tg)、降钙素、半乳糖凝集素-3、细胞角蛋白-19、血管内皮生长因子、人骨髓内皮细胞标记物等。2014 年 4 月 25 日,“血清肿瘤标记物如何改善甲状腺癌管理”多学科诊治论坛在武汉召开,由中华医学会内分泌学会主任委员滕卫平教授与中国抗癌协会头颈肿瘤外科专业委员会常委吴毅教授担任大会主席。来自南瑞士肿瘤研究所核医学及 PET-CT 中心主任 Luca Giovannella 教授对高敏感 Tg 和降钙素在甲状腺癌诊疗中的应用做了新的阐述,同时介绍了欧洲对降钙素在甲状腺结节患者筛查方面的应用。来自临床外科、内分泌科、核医学科和检验科领域的专家们交流了甲状腺癌诊疗的最新进展,并深入探讨甲状腺癌血清标记物,尤其是 Tg 与降钙素在甲状腺癌诊疗应用中的重要临床价值。

1 Tg: 指导 DTC 术后评估和监测

90% 以上甲状腺癌为 DTC,临床治疗方法通常包括手术切除、术后¹³¹I 治疗和促甲状腺激素(TSH)抑制治疗等。大约 30% 的 DTC 患者会出现复发或转移,其中 2/3 发生于术后的 10 年之内,少数病例的复发或转移发生在术后多年以后。因此,对于甲状腺癌患者需要终生随访。对已清除全部甲状腺(全切手术和¹³¹I 清除甲状腺后)的 DTC 患者而言,体内应当不再有 Tg 的来源;如果在血清中检测到 Tg,往往提示 DTC 病灶残留或复发。因此,Tg 是一线指标,是 DTC

患者术后评估和监测的重要组成部分。

根据 2012 年美国国立综合癌症网络 DTC 诊治指南,建议 DTC 术后 6 个月和 12 个月进行随访,必查内容包括体格检查、Tg 及其抗体(TgAb)测定。若无阳性发现,则以后每年复查 1 次;若有异常发现、或初始评估肿瘤分期为 T3/4、M1,还须考虑进行 TSH 刺激后的¹³¹I 全身显像。根据复查情况(尤其是 Tg 水平)选择再次手术、持续 TSH 抑制或¹³¹I 治疗。

那么,如何评估是否存在 Tg 呢?可以检测基础状态下的 Tg,即服用甲状腺激素期间测定 Tg 的浓度。还可以检测 TSH 刺激后的 Tg,测定方法有两种:其一是停用甲状腺激素,另一种是应用重组 TSH,这两种方法均是通过提高患者体内的 TSH 水平后进行 Tg 的测量。TSH 刺激后的 Tg 测定值通常要高于服用甲状腺激素期间的基础状态 Tg 值。

南瑞士肿瘤研究所 Luca Giovannella 博士表示,Tg 的测定方法必须高度敏感、结果可靠,必须通过国际参考品进行校准,此外厂家还应当提供其 Tg 测定试剂的信息,要告诉实验室其检测限、定量限、功能灵敏度,以及其定量限和功能灵敏度如何定义。不同的 Tg 检测方法,上述值是不一样的。应当基于特定的人群,建立相应的 Tg 参考范围,临床医生也应该仔细评估 Tg 的检测手段,这样才能更有利于甲状腺癌患者的临床随访。

当患者体内存在 TgAb 时,TgAb 可以与 Tg 结合,影响信号分子标记的抗体或者捕获抗体与 Tg 的结合,导致 Tg 检测结果偏低或者假阴性的发生。因此,在 Tg 测定的过程中,需排除 TgAb 的干扰。若使用传统的免疫放射法,部分 Tg 检测的阴性结果实为受 TgAb 干扰所致。因此,Tg 必须通过高灵敏度的 Tg 免疫分析法来进行检测。同时,对于 TgAb,每个临床实验室应当建立两个参考值:一个是基于无甲状腺疾病人群建立的参考值,用于诊断自身免疫性甲状腺疾病;另一个是检测方法的定量限,用作监测 DTC 患者术后复发的正常上限。

Tg 检测方法的改变,会使同一个患者前后测定

的 Tg 结果不同,从而影响到动态监测评估的准确性。血清 Tg 应通过经验证的免疫分析法进行测量,该免疫分析法须根据国际参考品(CRM 457)进行校准。当检测方法变化的时候,一定要对患者进行再评估,即在新的检测方法下重新评估,这样才有利于得到正确的患者动态监测结果。同样,TgAb 检测方法的改变,也会影响到监测的动态评估。建议使用经国际参考品 MRC 65/93 进行标准化的定量免疫分析法来对血清 TgAb 进行检测。

此外,如果是出于术前良、恶性病变鉴别诊断的目的,并不推荐在甲状腺切除术前对疑似或已确诊的 DTC 患者进行 Tg 及 TgAb 测定,但应把术前测定作为一种“体内”回收率测试,以评估 Tg 作为术后肿瘤标志物的可靠性。如果术前患者的 Tg 及 TgAb 是阴性的,那么这两个指标就不适合用于 DTC 患者术后的随访。

一项对 DTC 患者随访 Tg 的荟萃分析结果显示,在 DTC 患者的监测中,使用功能灵敏度 $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ 的高灵敏度 Tg 检测方法测定基础状态下的血清 Tg 有着极高的阴性预测值。Nakabashi 等的研究结果也证明了这一点。因此,在 TgAb 阴性的前提下,基础高灵敏度血清 Tg 检测值低于检测方法功能灵敏度 ($< 0.1 \mu\text{g/ml}$) 的患者可避免进行 TSH 刺激后 Tg 检测,当基础 Tg 水平高于功能灵敏度值时,则需要考虑 TSH 刺激后 Tg 检测。

Elecsys® TgII 已经于 2013 年 12 月 9 日正式获得中国国家食品药品监督管理总局的批准。TgII 的灵敏度较 Tg 更进一步提高,功能灵敏度达到 $0.09 \mu\text{g/ml}$ 。如上所述,使用功能灵敏度达到 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 的检测方法,基础状态下的 Tg 检测可以部分替代 TSH 刺激后 Tg 检测。由于我国尚无人重组 TSH,因此 TSH 刺激试验需要患者停止服用甲状腺素,人为造成甲状腺功能减退症,患者较为痛苦。使用 Elecsys® TgII,则可以尽量减少 TSH 刺激后 Tg 检测,极大的减轻了患者负担。

2 降钙素:MTC 诊断与随访的敏感指标

降钙素由甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)分泌,与甲状旁腺分泌的甲状旁腺激素起拮抗作用,以降低血清钙的浓度,其分泌受到血清钙浓度及胃泌素的调节。作为一种神经内分泌肿瘤,MTC 与降钙素有密切的联系。Luca Giovannella 博士认为,降钙素用于甲状腺结节患者髓样癌的筛查,敏感性非常好,灵

敏性要比超声和细针活检更高。同时他建议在 MTC 术后随访过程中,每 6 个月测量 1 次基础降钙素和癌胚抗原,以测定倍增时间。且每隔最短倍增时间的 1/4 或每年(以较短时间为准)随访一次基础降钙素,同时检测癌胚抗原。若降钙素或癌胚抗原增加 20% ~ 100%,建议进行颈部超声;如降钙素 $> 150 \text{ pg/ml}$,则需进行全身转移的定位成像检查。

通过检测血清降钙素进行 MTC 筛查时,临床经常会遇到 C 细胞增生、非 MTC 甲状腺腺瘤和甲状腺肿大、肾功能衰竭等问题而干扰最终结果。为增加临床准确度,专家给出以下建议:基础或刺激后血清降钙素水平大于 100 pg/ml 为疑似 MTC,需进一步评估和治疗。一项利用血清降钙素和降钙素原在甲状腺结节患者中筛查 MTC 的研究,对 1 236 例血清降钙素大于 10 pg/ml 的甲状腺结节患者进行五肽胃泌素刺激试验,之后检测降钙素和降钙素原水平。经随访证实,对基础降钙素增高的甲状腺结节患者进行 PCT 测量,可显著提高降钙素诊断 MTC 的准确度。

一项回顾性、多中心研究测定了接受细针穿刺细胞学活检患者的血清降钙素水平。为避免漏诊 MTC,所有疑似患者都须进行细针穿刺细胞学穿刺针冲洗液降钙素的检测。研究证实,对大部分 MTC 患者,穿刺针冲洗液中的降钙素检测比细胞学检测灵敏度更高。此外,另一项对 839 例 MTC 患者的检测同样证实,血清降钙素对 MTC 检出率比超声联合细针穿刺细胞学更为准确。

血清降钙素也必须通过经验证的免疫分析法进行测量,该免疫分析法必须根据国际参考品(世界卫生组织 2nd IS 89/620)进行校准。使用不同化验法的结果可能有显著差异,因此强烈建议临床甲状腺学科医生和实验室专家仔细评估降钙素测试的性能和临床表现,并从其本地的 MTC 患者群中总结结果分析的经验。

Elecsys®降钙素已经在 2014 年 3 月 28 日获得中国国家食品药品监督管理总局批准,现已正式在中国上市。其具有高度的灵敏性,可在体内仅有低浓度降钙素时仍能提供检测结果,使患者检测和随访更加可靠。降钙素检测试剂通用于所有的 cobas 平台,具有高度的批间稳定性,更加有利于长期监测 MTC 患者。

(收稿日期:2014-07-02)